

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1923-1924 — N° 117

CONTRIBUTION à l'ETUDE
de la Médication Arsenicale Organique
dans la Sclérose en Plaques

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 30 Juin 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Lucien SCHNEIDER

né à SPINCOURT (Meuse), le 18 Décembre 1898



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1924

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA MÉDICATION ARSENICALE ORGANIQUE
DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553203_0075

CONTRIBUTION à l'ETUDE
de la Médication Arsenicale Organique
dans la Sclérose en Plaques

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 30 Juin 1924.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Lucien SCHNEIDER

né à SPINCOURT (Meuse), le 18 Décembre 1898



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1924

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire..... MM. H. HUGOUNEQ.
Doyen J. LEPINE.
Assesseur ROQUE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales.....	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique.....	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	WEILL.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	HUGOUNEQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne.....	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON.
Anatomie pathologique.....	COLLET.
Chirurgie opératoire.....	MOURIQUAND.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	PAVIOT.
Médecine légale.....	X
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....	Etienne MARTIN.
Pharmacologie	COURMONT (P.).
	PIC.
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale.....	BARRAL.
— — — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique.....	MM. PATEL.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Chirurgie expérimentale.....	LERICHE.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	COTTE.	CORDIER (V.).	MAZEL.
THEVENOT Léon.	DUROUX.	ROUBIER.	SANTY.
GARIN.	TRILLAT.	FÈVRE.	DUNET.
SAVY.	SARVONAT.	BONNET.	CHALIER (André).
FROMENT.	FLORENCE (G.).	RHENTER.	CHALIER (Joseph).
THEVENOT (Lucien)	ROCHAIX.	LEULIER.	NOEL.
PIERY.			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. LÉPINE, président ; SAVY, assesseur ;
FROMENT et CORDIER, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Je leur dois tout.

En témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon affection infinie.

A MON FRÈRE,

CAPITAINE H. SCHNEIDER

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Il nous précède dans la vie et nous ne pouvons mieux faire que suivre son exemple. Noble et courageux soldat, il réunit à nos yeux toutes les vertus militaires. Frère affectueux, il fut toujours pour nous un guide et un soutien moral des plus précieux.

A MES SŒURS YVONNE ET MARIA

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEPINE,
Doyen de la Faculté de Médecine de Lyon,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Témoignage de profond respect et
de reconnaissance pour l'honneur qu'il
a bien voulu nous faire en présidant
cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FROMENT,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Pour l'enseignement que nous en
avons reçu dans ses intéressantes cli-
niques de neurologie. Il a beaucoup
contribué à nous faire aimer cette
branche de la Médecine, par la clarté
de ses leçons si vivantes, et par son
accueil toujours si bienveillant.

A MESSIEURS LES DOCTEURS BÉRIEL ET DEVIC

A TOUS MES MAÎTRES DE LYON ET DE NANCY

A MES CAMARADES MORTS AU CHAMP D'HONNEUR .

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA MÉDICATION ARSENICALE ORGANIQUE
DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Introduction.

Dans les livres classiques les plus communément placés entre les mains des étudiants, nous pouvons lire encore actuellement, au sujet du traitement de la sclérose en plaques, que la plupart des médicaments employés (chlorure d'or, phosphure de zinc, nitrate d'argent) ont le grave inconvénient d'augmenter la contracture, et que l'on a recours d'ordinaire au bromure de potassium et aux courants continus, mais sans espoir de succès. De sorte que, terminant ses études à l'heure actuelle, un jeune docteur en médecine, à moins qu'il ne se soit spécialement intéressé à la question, part exercer en clientèle avec ces notions extrêmement vagues qui le forcent à rester dans l'expectative devant ses malades atteints de sclérose en plaques. Or, la maladie suivant fatalement son évolution, fait, en quelques années, d'un sujet qui, le plus souvent, est âgé de moins de 30 ans, d'abord un impotent confiné au lit par sa contracture,

puis, au bout de six à dix ans, un malheureux, qui meurt de cystite purulente, d'escharres ou de troubles pulmonaires, dans un affaiblissement graduel de toutes les fonctions organiques, et dont la parole n'est plus qu'un grognement inintelligible. Evidemment, les cas de sclérose en plaques ne sont pas légions, mais le peu que nous avons d'assistance hospitalière dans les cliniques de neurologie nous a montré que l'affection n'était pas une rareté, et quel intérêt il y aurait à posséder contre elle un traitement véritablement efficace.

Si une telle lacune existe dans les classiques, c'est que la question est toujours à l'étude et notre but, peut-être ambitieux, est de pouvoir préciser un point des recherches thérapeutiques récentes.

Dans une thèse récente (1923), le Docteur CULTY, ayant étudié un composé arsenical nouvellement entré dans la pharmacopée, avait constaté que cet allarsynate monosodique (arsylène en spécialité), outre ses heureux effets dans la médication reconstituante de tuberculeux et dans certaines dermatoses, telles que le psoriasis, lui avait donné de bons résultats dans quelques cas de sclérose en plaques. Il terminait son travail par la phrase suivante : « Mais c'est bien dans la sclérose en plaques que nous avons à nous féliciter le plus d'avoir appliqué le traitement arsenical. La première observation, rapportée plus haut, nous permet de dire que ce fut un véritable triomphe. Devons-nous en attribuer la cause à l'action parasiticide de l'arsylène ou à l'influence des arsenicaux sur les contractures ? C'est là une question qui n'est pas

encore résolue, mais si on peut encore discuter l'étiologie de la sclérose, du moins les praticiens possèdent-ils une arme pour lutter contre cette affection. »

Comme on peut le constater, en effet, dans les intéressantes observations prises dans le service de M. le Docteur BÉRIEL, par le Docteur Culty, les résultats obtenus par les premières séries d'injections d'arsylène à haute dose, faites à trois de ses malades, étaient très intéressantes, mais dans une affection à évolution lente, comme celle de la maladie que nous envisageons, il nous a semblé nécessaire qu'une étude plus longue fût faite et que les observations de M. Culty, arrêtées à novembre 1923, méritaient d'être reprises, pour se rendre compte des effets du médicament employé, de leur évolution ultérieure dans le temps, et d'y ajouter d'autres observations pour rendre son action plus probante encore.

C'est ce que nous proposons de faire dans ce modeste travail et nous nous limiterons simplement à montrer ce que nous pouvons espérer de l'application du traitement arsenical à haute dose, estimant qu'il est utile de savoir exactement si nous possédons une arme contre la sclérose en plaques et quelle est la valeur de cette arme; si nous pouvons espérer la guérison ou ne prétendre qu'à des améliorations ou des régressions de symptômes, capables de rendre la vie plus supportable à nos malades.

Des deux grandes actions spécifiques de l'arsenic : la stimulation des fonctions cellulaires et l'action antiparasitaire, la première est obtenue à des doses relativement faibles, la deuxième ne semble pouvoir

êtr réellement produite que par des doses élevées, le plus souvent paratœxiques, déclare le Docteur MARTINET, dans sa thérapeutique clinique. C'est pourquoi, l'arsylène relativement peu toxique est intéressant à étudier, car il permet de donner des doses à effets parasitocides que les composés tels que cacodylate et arrhéнал n'atteignent qu'en devenant toxiques. Il nous a semblé intéressant, à cet effet, de rassembler au sujet de la question de l'étiologie de la sclérose en plaques les notions actuelles tendant précisément à prouver l'origine spirochétosique de l'affection, et de pouvoir expliquer ainsi l'action de l'arsenic, employé à forte dose. Aussi, après avoir, dans un premier chapitre, résumé la question chimique et pharmacologique, pour donner un simple aperçu de ce composé arsenical encore peu connu, nous tâcherons, dans un second chapitre, de dégager l'opinion que l'on peut se faire de l'étiologie de la sclérose en plaques, d'après les travaux et les communications des auteurs contemporains. Nous terminerons en déduisant purement et simplement de nos observations les conclusions auxquelles nous sommes forcé d'aboutir, quant à la valeur de notre traitement. Nous en discuterons succinctement les résultats thérapeutiques, ce qui nous permettra de ne pas méconnaître les avantages d'une médication intéressante, et en les comparant aux inconvénients et aux déboires que nous pouvions y trouver, de nous tracer la meilleure ligne de conduite pour la satisfaction de notre conscience et la technique la plus utile pour le plus grand bien de nos malades.

CHAPITRE PREMIER

Etude théorique du Médicament employé.

A. - Etude physico-chimique.

Les composés arsenicaux organiques complexes, comme les arsénobenzols, se montrent, sous l'influence de conditions indéterminées, capables de se décomposer d'une façon massive, entraînant des accidents parfois assez graves, et il semble réellement utile de posséder une combinaison susceptible tout à la fois, de faire tolérer la médication arsenicale et de permettre par sa décomposition lente et graduée dans l'organisme, de réaliser une thérapeutique efficace.

Nous emprunterons à un travail récent sur l'étude pharmacologique de l'arsylène par le Docteur POUCHET, professeur honoraire à la Faculté de Médecine de Paris, les données montrant que le propénylarsinate monosodique est, rien que par sa place dans la

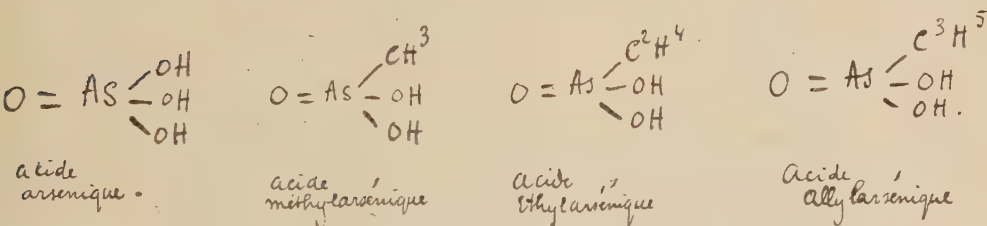
série arsenicale organique et par ses propriétés physico-chimiques, bien désigné pour permettre l'espoir de résultats intéressants dans les expérimentations physiologiques et pharmacodynamiques, et surtout en thérapeutique clinique.

Ce corps appartient au groupe des alcoylarsinates, et comme l'on sait que dans ce groupe les termes inférieurs de la série : cacodylate de soude et arrhénal, sont relativement très stables, on pouvait espérer que les homologues supérieurs seraient suffisamment stables et permettraient en même temps une assez facile décomposition pour qu'on pût les utiliser. La dégradation dans l'organisme est, en effet, d'autant plus accentuée que les radicaux sont plus complexes, le méthyle étant le plus stable de tous. Le propénylarsinate monosodique ou allylarsinate monosodique ou arsylène, est un homologue supérieur du méthylarsinate disodique ou arrhénal. Or, la toxicité des composés arsenicaux semble liée étroitement à la valence avec laquelle l'arsenic fonctionne dans les composés envisagés. Ainsi, l'on sait la différence de toxicité qu'il y a entre l'acide arsénieux et le cacodyle, où il est *trivalent*, et l'acide arsénique et ses dérivés alcoylés, où il est *pentavalent*. Cette toxicité est encore atténuée dans les composés organiques dans lesquels il fonctionne comme pentavalent : ainsi, les cacodylates et méthylarsinates sont beaucoup moins toxiques que les arseniates de même teneur en arsenic.

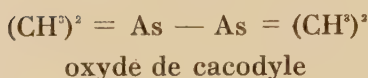
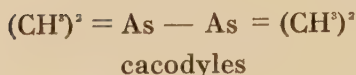
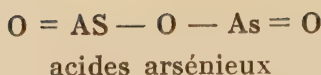
La lenteur avec laquelle se produit la décomposition de ces combinaisons organiques, c'est-à-dire le retard au retour de l'arsenic à l'état trivalent, influe

aussi beaucoup sur la toxicité et l'on voit le caco-dylate de soude et l'arrhénal qui résistent assez bien à la décomposition par les acides minéraux, être peu toxiques et permettre une administration prolongée, sans effets d'intoxication arsenicale chronique. Les travaux de laboratoires de pharmacodynamie, faits à la Clinique médicale de Genève, par le Professeur ROCH et son assistant KATZENELBOGEN, ainsi que par RRRZ, et les essais de thérapeutique clinique faits à Lyon, ont montré que ce composé arsenical était facilement toléré par l'organisme et permettait une médication intensive et continue, car sa décomposition par la présence d'acides minéraux ou sous l'influence de l'activité vitale des cellules, était lente et graduelle, et mettait en liberté l'arsenic agissant par sa transformation en acide arsénieux.

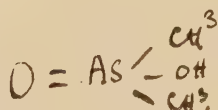
La constitution chimique de l'acide allyl ou propénylarsénique, montre la filiation simple par laquelle on passe, par les formules développées, de l'acide arsénique à l'arsylène, en remplaçant le radical oxhydrile OH par C³H⁵.



Dans toutes ces formules, l'arsenic fonctionne comme pentavalent, tandis qu'il est trivalent dans les composés suivants, beaucoup plus toxiques.

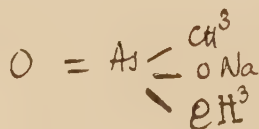


Dans l'acide cacodylique ou diméthylarsénique :



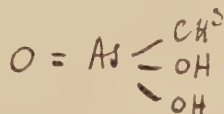
l'arsenic est encore pentavalent et la toxicité est d'autant plus faible que la combinaison est plus stable.

De l'acide cacodylique, on obtient son sel, le cacodylate de soude :

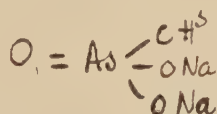


et il semble que la présence des deux groupes méthyle de ce composé contribue à donner naissance parmi les produits de dégradations dans l'organisme à la formation d'une petite quantité d'oxyde de cacodyle, qui donne à l'haleine l'odeur alliacée caractéristique de sa présence et si pénible et désagréable au malade.

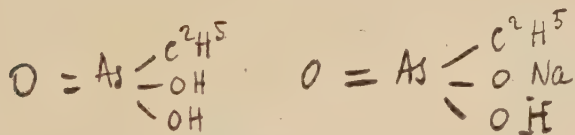
De l'acide méthylarsénique :



à l'arsenic pentavalent, nous aurons le sel méthylarsinate bisodique ou arrhénal :



Enfin, de son homologue supérieur ou acide propénylarsénique, qui est bibasique, puisqu'il ne renferme qu'un seul radical alcoylé, nous tirerons de la même façon le propénylarsinate monosodique ou arsylène :



Poudre blanche, inodore, soluble dans l'eau, assez soluble dans la glycérine et peu dans l'alcool, dont la solution aqueuse est faiblement acide et qui contient 40 % d'arsenic.

Le sel monosodique est employé en injections intramusculaires et même intraveineuses, ou par la voie buccale. Par cette dernière voie, il semble préférable de se servir du sel de calcium.

B. — Etude physiologique et pharmacodynamique.

Ce chapitre de notre thèse sera écourté le plus possible, car il a déjà été traité dans la thèse de M. CULTY, qui a résumé les expérimentations effectuées à la Clinique médicale de Genève par le Professeur ROCH et son assistant, KATZENELBOGEN, et RITZ, et nous en dégagerons simplement les points les plus intéressants. Ces auteurs, dans leurs recherches sur la toxicité relative des composés arsenicaux entre eux sur des animaux tels que lapin, rat et souris, arrivent aux conclusions suivantes :

Le lapin est très sensible et l'arsylène, chez cet animal, est trois fois moins toxique que l'acide arsénieux à doses égales d'arsenic, et sept fois et demi moins toxique par rapport au poids brut des composés. La tolérance est encore plus remarquable pour le rat et la souris, qui supportent des quantités d'arsylène 25 à 30 fois supérieures à celle de l'acide arsénieux. La mort, par les doses massives, survient de 42 heures à 4 jours, avec diminution des globules rouges et hémoglobine invariable, d'où augmentation de la valeur globulaire. D'après les expériences de Katzenelbogen, *in vitro* et sur le lapin, l'arsylène n'est pas hémolysant et n'influence pas la résistance globulaire, tan-

dis que d'autres auteurs ont trouvé, avec d'autres arsenicaux, des résultats contradictoires et pour beaucoup des diminutions de résistance.

Les expériences de Ritz, relativement à la trypanosomiase expérimentale, sont très intéressantes et permettent de prouver l'efficacité antiparasitaire de l'arsylène. LAVERAN et MESNIL avaient montré l'action énergique de l'acide arsénieux contre le nagana, *in vitro*. RITZ constate qu'une solution à 1 pour 20.000 d'acide arsénieux immobilise les trypanosomes de 5 à 30 minutes et les déforme en 90 minutes, tandis qu'il faut une solution à 1/20 de cacodylate et d'arrhéнал pour avoir à peine ce résultat, qui est obtenu par la solution à 1/320 d'arsylène, avec le même rythme d'immobilisation et de destruction. Mais, sur l'organisme vivant, on obtient, soit l'intoxication arsenicale par l'acide arsénieux, soit un redoublement de l'infection par le nagana, si on suspend le traitement, pour éviter l'intoxication. Le Docteur POUCHET désigne sous le nom d'activité vitale des cellules les qualités simultanément oxydantes et réductrices des cellules vivantes égalant les réactions chimiques les plus intenses. Pour lui, le passage de l'arsenic à l'état pentavalent, c'est-à-dire peu toxique et peu actif, comme dans les alcoylarsinates, à l'état d'arsenic trivalent, c'est-à-dire toxique et actif, comme l'acide arsénieux, se réalise plus ou moins progressivement, sous l'influence de cette activité vitale des cellules et proportionnellement à cette activité vitale et à la résistance chimique du composé arsenical. Or, l'arsylène est faci-

lement et progressivement décomposable et libère ainsi de l'acide arsénieux, que le cacodylate et l'arrhé-nal ne peuvent produire.

Les expériences de Ritz furent faites d'abord sur la souris et le rat, où la trypanosomiase évolue rapidement et il n'obtient que des retardements de l'évolution des accidents et la rechute dès cessation du traitement. Un animal recevant à chaque rechute quelques injections sous-cutanées de 20 cg. par kilo, a vécu 17 jours, avec 17 récidives, et il a reçu 13 gr. 55 d'arsylène, sans signe d'intoxication ; il succomba lorsque les injections furent suspendues. Chez le lapin, l'évolution est plus lente et affecte les tissus. En saturant les lapins d'arsylène à 30 % de la dose maxima tolérée et en les infectant ensuite, Ritz a constaté que la dose de 7 mg. 5 par kilo, prolonge la vie jusqu'au 138^e jour et que la dose de 15 mg. donnait la survie et la guérison, tandis qu'avec 5 cg. de cacodylate par kilo, les lapins mouraient au bout de trois jours. L'animal était définitivement guéri au bout de 90 jours et l'inoculation de son sang devenait négative. Il avait reçu 75 injections, soit en totalité 2 gr. 6 ou 1 gr. 25 par kilo. De même, Ritz a obtenu la guérison d'un animal infecté avant le traitement, et qui présentait, au 35^e jour, des signes nets d'une affection avancée. Les injections lui furent faites, à ce moment, à raison de 15 mg. par kilo, et l'inoculation du sang à la souris fut négative, à partir du 70^e jour.

En résumé, au point de vue action générale, on observe une tolérance parfaite, malgré la prolongation de ce traitement, et même une influence heureuse sur

la nutrition. Il est important aussi de signaler qu'il n'y a pas d'acoutumance, ni de l'organisme ni des parasites sous son influence. L'infériorité de l'arsylène, par rapport à l'acide arsénieux, semble donc compensée par sa moindre toxicité, qui permet une médication prolongée à doses élevées, sans les risques d'arsénicisme, que l'on court avec ce dernier.

CHAPITRE II

De l'Etiologie de la Sclérose en Plaques et des Modifications du Liquide Céphalo-Rachidien dans cette Affection.

Etant donné que l'arsenic a un rôle certain contre les contractures et que c'est aussi un parasiticide puissant, il est intéressant de se demander par laquelle de ces deux actions cet arsylène va agir dans la sclérose en plaques. Aussi, laissant de côté la description classique très connue de la maladie, il nous a semblé plus intéressant de résumer les données récentes tendant à montrer que la sclérose en plaques serait une maladie spirochétosique, ce qui laisse espérer qu'un traitement chimique pourrait lui être appliqué avec résultats. Le rôle de l'arsenic et de ses sels est bien établi en ce qui concerne diverses maladies étiologiquement dues à des agents animés, bien catalogués, telles que la syphilis, la fièvre récurrente, l'angine de Vincent, la trypanosomiase, la lèpre, etc., et il serait

séduisant d'ajouter à la liste la maladie dont nous nous occupons. D'ailleurs, l'effet heureux de l'arsenic contre les contractures ne serait qu'un appoint de plus en faveur du traitement arsenical, qui serait pour ce fait même préférable aux autres agents antiparasitaires du même groupe, comme mercure et bismuth.

Le type clinique de CHARCOT, avec symptomatologie nette caractérisée par la paraplégie spasmodique, le tremblement intentionnel, la parole scandée et le nystagmus, existe certainement, mais est plus rare que les cas que l'on rencontre en général, surtout au début, lors des premières poussées évolutives. Si l'on attend le tableau complet des symptômes, pour faire le diagnostic, on risque fort de le faire trop tardivement. Les premiers symptômes sont peu caractéristiques, mais précèdent, dans la généralité des cas, les gros signes de l'affection, et ils doivent être connus, pour éviter de prendre les malades pour des névropathes. On trouve habituellement, et nos observations signalent certaines de ces manifestations : troubles de la série cérébelleuse, fatigabilité anormale, sensation de faiblesse des jambes, incoordination légère de la marche, paresthésies, engourdissement et fourmillement des extrémités, amaurose ou diplopie subites et passagères, paralysies transitoires. BÉRIEL insiste sur des symptômes fréquents et passant souvent inaperçus, qui consistent en troubles de la sensibilité, telles que des anesthésies au frôlement et en troubles urinaires passagers. Nous avons même vu une malade qui présentait de l'abolition des sen-

sations gustatives. Il y a aussi des formes à début oculaire. Plus notre diagnostic sera précoce et plus le traitement sera efficace, et pour cette diagnose rapide, GUILLAIN, par ses études sur réactions du liquide céphalo-rachidien, apporte une contribution de valeur en montrant, comme nous le verrons plus loin, que les réactions du liquide céphalo-rachidien dans la sclérose en plaques, qui, pour lui, est certainement une maladie infectieuse spécifique, sont très spéciales.

La sclérose en plaques, plus commune chez la femme que chez l'homme, exceptionnelle dans l'enfance, et débutant rarement après 30 ans, fut considérée par STRÜMPFELL, comme une anomalie de développement. Mais actuellement la plupart des auteurs admettent la nature infectieuse de la maladie. L'allure même de ces taches, disséminées comme des colonies microbiennes, n'y fait-elle pas songer de suite ? On relève, dans les antécédents des malades des affections, dont la diversité même, étant donnés les caractères très spéciaux de l'évolution de la maladie, est une preuve qu'elle est probablement due de ces maladies inconstantes, comme typhoïde ou variole. KÜSSNER et BROSIUS l'avaient rapprochée de à un parasite particulier, plutôt qu'un reliquat d'une la neuromyéélite optique, mais les lésions y sont plus confluentes et à développement plus rapide. C'est plutôt l'origine syphilitique, et surtout l'origine hérédosyphilitique, qui a été incriminée par MONCORVO et CATOLA. Puis, on a fait une distinction entre la véritable sclérose en plaques et l'hérédosyphilis à forme de sclérose en plaques. DUFOUR et THIERS ont rapporté, en 1913, trois cas de sclérose en plaques sans

syphilis acquise et avec réaction de Wassermann positive. Nous verrons plus loin ce que pense GUILLAIN de la réaction de Wassermann dans la sclérose en plaques. En 1916, Dufour considère encore un cas de sclérose en plaques, comme de la syphilis héréditaire. En 1905, CENI et BESTA ont cherché une étiologie aspergillaire par leurs expériences chez le chien. En 1913, W. BÜLLOCK, injectant du liquide céphalo-rachidien de malade autour du nerf sciatique d'un lapin, obtient, au treizième jour, une paralysie des membres postérieurs, qui s'étend aux membres antérieurs. L'examen du système nerveux montre une moelle œdémateuse, de la tuméfaction des cellules nerveuses et de la fragmentation de la myéline des tubes nerveux. C. STEINER essaye l'inoculation intradurale de 2 cc. de liquide au lapin et lui donne des accidents nerveux et la mort en six semaines.

Nous arrivons, en 1917, aux travaux de KUHN et STEINER, qui injectent du sang et du liquide céphalo-rachidien dans le péritoine, l'œil et le cœur de lapins et de cobayes, et qui voient des *spirochètes* dans le sang des animaux en expérience, après constatation de divers phénomènes nerveux, tels que hyperesthésie et paralysies. Ces spirochètes ressemblent à ceux de l'ictère hémorragique, sont visibles à l'ultramicroscope et sur des préparations colorées. Ces spirochètes sont retrouvés dans le cerveau d'un malade par SIEMERING et RACKE, en 1918.

MARINESCO injecte du liquide céphalo-rachidien dans le péritoine, le rachis et le cerveau des cobayes, ce qui leur donne des accidents paralytiques en quel-

ques jours. Il retrouve des spirochètes différents du tréponème de la syphilis, visibles à l'ultramicroscope dans le liquide ventriculaire de ces animaux extrait par ponction. Les réinoculations sont négatives. G. STEINER (1920) inocule au singe 2 cc. de liquide céphalo-rachidien et dix-huit mois après, observe des accidents paralytiques et trouve dans la moelle des altérations rappelant celles de la sclérose en plaques. Par contre, CHURCH cherche vainement le spirochète dans le liquide céphalo-rachidien, et GUILLAIN, JAQUET et LÉCHELLE, en 1920, n'ont pas de résultats par les inoculations de ce liquide. KALBERLAH, en 1921, retrouve un spirochète après inoculation au lapin, et la bouillie cérébrale d'un de ces animaux détermine par injection à un autre sain, des troubles paralytiques.

ACHARD signale aussi, dans une leçon clinique, une recherche de spirochète et l'inoculation du liquide céphalo-rachidien à des animaux, sans résultats, et il déclare, à cette époque, que ces tentatives n'entraînent pas la conviction ; il signale la difficulté de rechercher le spirochète et la fréquence d'erreurs possibles, et que les lésions trouvées par les expérimentateurs ne peuvent se comparer à celles que l'on trouve chez l'homme, où elles mettent des années à se constituer. Les symptômes trouvés sont aussi différents, et l'on a pu obtenir le passage en série du virus à plusieurs animaux successifs. Mais PETTIT, en 1922, a obtenu le passage du virus humain à deux lapins successifs, et il a constaté la présence des spirochètes dans le liquide céphalo-rachidien des ani-

maux en expérience. Dans deux cas, signalés en 1922 et 1923, par Achard, Pettit a trouvé le spirochète, dans le liquide céphalo-rachidien de l'animal inoculé dans un des cas, et dans l'autre l'a trouvé à la fois dans le liquide céphalo-rachidien du malade et dans celui d'un lapin et d'un cobaye inoculés.

En ce qui concerne les réactions humorales dans la sclérose en plaques, Achard déclarait que, dans la règle, la réaction de Wassermann était négative, mais que, parfois, elle pouvait être subpositive, tandis que la réaction de *benjoin colloïdal* était positive. Cette subpositivité de la réaction de Wassermann était expliquée par lui comme une réaction de groupe, produite éventuellement par un parasite voisin de celui de la syphilis, ainsi que cela se passe dans les angines de Vincent. GUILLAIN a repris la question et déclare que la réaction de Wassermann n'est jamais positive dans la sclérose en plaques, et si, dans quelques cas, il y a eu des observations positives, c'est que l'on se trouvait en présence d'une syphilis du névraxe, donnant un tableau clinique rappelant celui de l'affection que nous étudions.

Reprenant les publications des auteurs français et étrangers, et y ajoutant ses propres travaux, dans une étude récente, Guillaïn conclut que les réactions du liquide céphalo-rachidien semblent bien spéciales et peuvent contribuer pour beaucoup à un diagnostic précoce. D'abord, il y a absence d'*hypercytose* ou hypercytose modérée, même au cours des poussées évolutives, et, en tout cas, la lymphocytose n'est jamais comparable à celle que l'on rencontre chez les

syphilitiques. Il en est de même pour l'*albuminose*, qui est normale ou très peu accentuée en général. La *réaction de Lange à l'or colloïdal* a été trouvée positive par un grand nombre d'auteurs. R. ESKUCHEN, dans un mémoire de 1922, signale des modifications dans 75 % des cas et note la fréquence de la possibilité de la réaction à l'or colloïdal avec le Wassermann négatif. MOORE, dans vingt cas, ADAMS, dans 31 cas, AYER et FOSTER, dans 38 cas, CÉCIL WORSTER WROUGHT FRY et G. ROCH LYNCH, s'accordent, à l'étranger, sur les mêmes résultats.

GUILLAIN a pratiqué l'examen méthodique du liquide céphalo-rachidien dans 27 cas de sclérose en plaques. Il note : a) dans 37 % des cas, une légère hypertension du liquide ; b) l'absence de lymphocytose, sauf dans un cas où il y avait 10 lymphocytes par mm³ ; c) une légère albuminose : 0,40 à 0,56 dans 8 cas sur 27, sans qu'il y ait de rapport entre cette albuminose et le nombre des lymphocytes ; d) les réactions de Pandi et de Weichbrodt négatives ou très rarement subpositives ; e) la réaction de Wassermann toujours négative.

La réaction du benjoin colloïdal fut trouvée 17 fois *positive* ou *subpositive* et Guillaïn attire l'attention sur le fait, qui semble être très fréquent dans la sclérose en plaques. ACHARD et THIERS, SICARD, PARAF et LARMOYEZ, SOUQUES, MONQUIN et WALTER avec 11 cas sur 12, et de nombreux auteurs étrangers qui sont arrivés à des conclusions analogues, voient dans cette dissociation un élément de diagnostic très intéressant et un argument à prendre en considération en faveur de l'origine spirochétosique de la maladie.

Au sujet des réactions du benjoin colloïdal, Guillaïn fait remarquer que le pourcentage de 63 % qu'il a obtenu est sensiblement analogue aux pourcentages obtenus avec la réaction de Lange. La réaction la plus fréquente est une réaction légèrement positive. Un autre élément qu'il signale aussi comme important, est la fréquence de la propagation de la courbe de précipitation vers les tubes de droite. Quant à la réaction de Wassermann, elle est toujours négative, ainsi qu'ont conclu aussi des auteurs américains dans une réunion à New-York en décembre 1921, et pour Guillaïn, les quelques cas où elle fut positive, venaient du fait d'une altération syphilitique du névraxe simulant la sclérose en plaques, ou plus simplement encore, du fait qui n'a d'ailleurs rien d'étonnant, qu'un sujet atteint de cette affection peut très bien en plus contracter la syphilis. Evidemment dans les syphilis du névraxe, on pourra trouver des dissociations de réaction, R. W — et benjoin +, mais dans ces cas on a en plus du benjoin, de la lymphocytose, de l'hyperalbuminose et la réaction des globulines.

Dans l'encéphalite épidémique, où la réaction à l'or colloïdal a été trouvée positive, celle du benjoin serait toujours négative.

Ce syndrome humoral spécial permettra donc un diagnostic précoce, ou sera un appoint à ne pas négliger lorsque nous voudrions rapporter à leur véritable cause les symptômes à allure si souvent névropathique que prend la sclérose en plaques au début. En outre, les réactions nous semblent favorables à la théorie de l'origine certainement infectieuse et pro-

blement spirochétosique de la sclérose en plaques, dont le virus strictement névrophile, puisqu'on ne lui connaît actuellement d'autres manifestations viscérales, est encore à identifier de façon plus complète et indubitable.

CHAPITRE III

L'Arsylène en Thérapeutique.

A. — En général.

D'une façon générale, l'arsylène sera indiqué dans tous les cas où l'action de l'arsenic semble avantageuse. Le Professeur ROCH a obtenu de bons résultats dans 29 cas d'anémie. Il obtint d'intéressantes élévations du nombre des globules rouges et un relèvement de l'état général dans deux cas d'anémie cancéreuse, dans 8 cas sur 10 d'anémie tuberculeuse et dans des états de faiblesse générale avec anorexie, sans lésions viscérales. De même le Docteur CULTY signale dans sa thèse, dans 13 cas traités, des augmentations de poids de plusieurs kilos en quelques semaines, le relèvement de l'état général et de la valeur sanguine, et souvent la suppression de l'anorexie, des doses faibles, de 0 gr. 05 à 0 gr. 10 par jour, par d'où meilleur état de défense de l'organisme contre l'infection bacillaire. Ces résultats sont obtenus avec

voie intramusculaire pendant 20 jours. Ils sont moins rapides avec les granules par voie buccale, qui sert surtout à compléter l'action des injections.

Dans certaines dermatoses et surtout le psoriasis, dont l'étiologie est si mal connue, et les lésions si rebelles, on a eu aussi recours à l'arsenic, avec de bons résultats. RAVAUT, BONNET et MORENAS ont eu de remarquables succès par le cacodylate à haute dose. L'arsylène a été employé aussi dans cette affection et le Professeur Roch signale deux guérisons. Le Docteur Culty signale trois observations avec amélioration nette et disparition des croûtes, mais avec réapparition après la cessation du traitement. Il employait des doses faibles de 2 centimètres cubes par jour.

Le cacodylate ayant eu d'heureuses actions dans des affections telles que la chorée, la neurasthénie, la maladie de Parkinson, nous aurions bien voulu étudier l'action de l'arsylène dans ces affections, surtout dans la chorée, où le dégagement d'acide arsénieux produit par l'arsylène doit être du plus heureux effet, avec un risque moindre d'intoxication. Quant à la maladie de Parkinson, le Professeur Roch avait signalé que 2 malades traités par l'arsylène n'avaient pas présenté d'amélioration, dans la marche de l'affection elle-même, et qu'il n'y avait eu comme changement qu'une amélioration de l'état général et une augmentation de poids. Il déclarait avoir employé des doses faibles, et non des doses presque toxiques qui ont donné des résultats avec la médication cacodylée. Nous avons traité un parkinsonien bacillaire, dont l'observation est signalée plus loin, à qui l'on a fait

deux séries d'arsylène à haute dose, de 0 gr. 20 à 0 gr. 60 par voie intramusculaire. Au début, il avait paru présenter une diminution de la contracture des membres inférieurs, mais à la fin, les résultats, à part l'amélioration de l'état général, n'étaient pas assez concluants pour permettre de conseiller spécialement cette thérapeutique contre le syndrome figé.

Quant à l'action antiparasitaire de l'arsenic, elle rend déjà d'énormes services dans le paludisme, la syphilis, la fièvre récurrente, l'angine de Vincent, la trypanosoniase, et nous tendons à ajouter à cette liste la sclérose en plaques.

B. — Dans la Sclérose en Plaques.

La chimiothérapie semble tout indiquée dans cette affection, si nous en admettons l'étiologie parasitaire, et de suite on pense à appliquer les traitements habituellement employés contre la syphilis. Cependant, malgré quelques succès, dus au traitement spécifique, qui fut appliqué, lorsque l'on crut, à un certain moment, à l'origine tréponémotique de la sclérose, il ne semble pas que ce mode de traitement se soit généralisé. Les succès étaient peut-être dus pour une part à ce que l'on avait affaire à des syphilis du névraxe à forme de sclérose en plaques, mais nous croyons devoir éliminer d'abord le mercure qui n'a pas un heureux effet sur les contractures.

Chez une malade traitée comme syphilis médullaire, par des séries de traitements mercuriels, arsénobenzolés et bismuthiques, le Docteur Culty note que ce dernier médicament avait été particulièrement inopérant. Il ne faut jamais généraliser, car nous avons vu un succès remarquable obtenu par le bismuth dans une sclérose en plaques, traitée par le Professeur Froment, et nous croyons que le bismuth peut donner, lui aussi, de bons résultats comme antiparasitaire. Cependant il nous semble que l'arsenic doit avoir la première place, étant donné sa puissance d'action contre les parasites et son effet anticontracturant.

L'arsylène a été employé dans la sclérose, à fortes doses, par séries faites en 3 semaines: la première semaine, 0 gr. 20 par jour; la deuxième semaine, 0 gr. 40; la troisième semaine, 0 gr. 60, en injections intramusculaires. Les injections sont douloureuses, au dire de la plupart des malades, qui cependant les supportent, pour le plus grand nombre. Le Docteur DEVIC l'a appliqué avec succès par la voie intraveineuse et aux mêmes doses.

Observations.

OBSERVATION I

(Service du Docteur BÉRIEL)

D... Jeanne, ménagère, 48 ans.

Antécédents : Père mort de bronchite à 72 ans.

Mère morte de cancer de l'estomac.

Mariée. Mari bien portant. 3 enfants bien portants.

Pas de fausses couches. Ni syphilis. Ni alcool.

N'accuse avant l'affection en cause que quelques troubles dyspeptiques. La maladie actuelle débute en novembre 1922 par une paraplégie brusque, survenant après une période de troubles vagues tels qu'une fatigabilité excessive survenant au bout d'une demi-heure de marche, de la courbature et des douleurs dans les jambes. La paraplégie cesse au bout de deux mois, mais il y a toujours des douleurs profondes et continues, siégeant au genou et au pied des deux côtés.

Un examen gynécologique est pratiqué par le Professeur Tixier. Pas de tumeur, ni de l'utérus, ni des seins, ni du corps thyroïde.

A l'examen : *Membres inférieurs*, on constate de la faiblesse musculaire surtout à droite, des réflexes tendineux vifs surtout à droite et le signe de Babinski en extension des deux côtés. Les réflexes de défense sont exagérés au niveau du pied, de la jambe et de la cuisse. On obtient facilement quelques secousses de trépidation épileptoïde. La malade met difficilement le talon sur le genou opposé. Au point de vue sensibilité : elle semble assez diminuée à droite, les sensations sont émoussées ou plus vagues que de l'autre côté, et cela jusqu'aux côtes

inférieures environ. Les réflexes cutanés abdominaux ne s'obtiennent pas.

Actuellement, la malade ne peut plus marcher plus de cinq minutes sans être soutenue. Sa démarche est pénible, mais l'élément parétique prédomine sur l'élément spastique. Les douleurs spontanées signalées précédemment n'existent plus.

Membres supérieurs. — La mobilité est normale. La malade peut coudre sans aucune gêne. L'adiodococinésie est normale sauf peut-être une légère diminution de vitesse de la main gauche dans le mouvement de marionnettes.

Ponction lombaire : Tension 13,15. Albumine 0,30.

Lymphocytes : 2 par bande. Wassermann négatif.

18 novembre. — La malade est renvoyée avec un traitement phosphoré.

5 avril 1923. — La malade est revue par le Docteur Devic. Elle a toujours la même paraplégie avec maximum à droite. Depuis deux mois avec sa ménopause, elle accuse quelques troubles des membres supérieurs. Paresthésie et maladresse de la main droite (fourmillements). Petite asynergie. Les signes sont plus accusés le 5 que deux jours après, car le 7, on ne trouve plus la trépidation épileptoïde si marquée, et la thermo-analgésie que présentait la malade le 5 disparaît avec le repos. La fatigabilité s'est accrue depuis le début de la maladie. Il y a eu aussi des troubles oculaires et même des troubles des réservoirs. On fait à la malade du 10 au 28 avril un traitement cacodylé à doses croissantes (0,25 à 1 gr.). La malade reprend 4 kilos et ses troubles diminuent, elle est très satisfaite de pouvoir faire quelques kilomètres sans fatigue.

3 mai 1924. — La malade revient dans le service du Docteur Bériel. Elle avait reçu une nouvelle série de cacodylate qui l'avait améliorée jusqu'en janvier. Mais en janvier, la paraplégie s'installe de nouveau et immobilise la malade presque complètement.

A l'examen : aux membres inférieurs, on constate les mêmes phénomènes qu'au premier séjour, mais avec égalité pour les deux côtés. Paraplégie avec réflexes exagérés et Babinski bilatéral. La malade signale des mouvements de retrait du membre avec extension des orteils (réflexe de défense). Pas de phénomènes spastiques aux membres supérieurs. La recherche des

troubles cérébelleux aux membres supérieurs montre un peu d'adiadococinésie, la malade fait mal les marionnettes des deux côtés. Il n'y a pas de dysmétrie ; la malade coud bien. Des phénomènes nouveaux sont apparus. Il y a un léger nystagmus et depuis huit jours la malade signale une diplopie très nette. Il y a paralysie du muscle droit interne gauche. La miction et la défécation sont difficiles. Au point de vue sensitif, on note des paresthésies vagues et variables. La zone abdominale gauche semble avoir une sensibilité diminuée. C'est surtout au voile du palais que l'on constate une dissociation intéressante entre la sensibilité tactile qui est normale et la sensibilité gustative qui est abolie complètement.

On commence un traitement à l'arsylène et l'on fait 7 injections intramusculaires à 0,20. On commence le 9 à faire 0,40, mais la malade trouve le traitement très douloureux et déclare avoir des céphalées intenses et des douleurs dans les jambes. On cesse le traitement un jour, puis le Docteur Devic le fait reprendre à 0,40, mais par la voie intra-veineuse. Le 15 mai 1924, la malade est très contente de son traitement qui maintenant est absolument indolore. La diplopie n'existe plus que sur les côtés et la malade qui était gênée au point d'être obligée de mettre sa main sur un œil pour regarder de l'autre, est très satisfaite de cette amélioration. De même, l'abolition des sensations gustatives a presque disparu et la malade sent bien maintenant tout ce qu'elle mange. Il n'y a pas encore de changement aux membres inférieurs.

Le 25 juin, la malade quitte le service. Les améliorations constatées se sont maintenues, mais en plus elle peut circuler seule dans la salle au lieu de rester continuellement couchée. La diplopie a disparu. Sa sensibilité gustative est redevenue normale.

OBSERVATION II

(Service de M. le Docteur BÉRIEL)

Sclérose en plaques

G... Marie, 28 ans, employée.

Antécédents héréditaires : père mort à 76 ans d'un néoplasme gastrique. Mère, 62 ans, bien portante.

Antécédents collatéraux : 17 enfants de la même mère, dont 8 seraient morts en bas âge. La malade a actuellement six frères dont un serait atteint de sclérose en plaques. Deux sœurs bien portantes.

Réglée à 11 ans, menstruation régulière.

Mariée et divorcée. Une fille morte à 7 mois d'une broncho-pneumonie, une autre fille, 4 ans, bien portante, qui est venue à 8 mois.

Syphilis acquise ?

Syphilis héréditaire ?

Antécédents personnels : rien, si ce n'est à l'âge de 11 ans une affection fébrile caractérisée par des douleurs articulaires, affection qui aurait duré une semaine environ; la malade n'a pas été vue par un médecin.

La malade vient pour des troubles de la marche, elle n'a « plus de forces dans les membres inférieurs ».

L'affection actuelle a débuté en *juillet* 1921, d'une façon insidieuse et lente par une sorte de fatigabilité rapide (après une période de surmenage : travail debout dans une usine), par une diminution de la force des membres inférieurs, la malade ne pouvait pas marcher longtemps, elle tombait fréquemment. Ces troubles n'ont fait qu'augmenter jusqu'à présent, la malade pouvait travailler, car elle a une occupation assise, mais la marche est très pénible et caractéristique d'une paraplégie spasmodique.

Intégrité de la force et de l'adresse dans les membres supérieurs.

Examen : Réflexes rotuliens très vifs et polycinétiques du côté gauche. Les réflexes achilléens sont également vifs.

Phénomène de Babinski très net des deux côtés. Clonus de la rotule facilement déclenché à droite et à gauche, trépidation épileptoïde ébauchée. En fait de symptôme cérébelleux on ne note qu'une dysmétrie légère (le doigt porté sur le nez hésite un peu).

Pas de nystagmus, ni de vertiges, ni d'adiadococinésie.

Pas de troubles sensitifs, tant subjectifs qu'objectifs; pas de phénomènes pupillaires.

6 avril 1923 : Examen du Docteur Devic : Paraplégie spasmodique avec un élément spastique se marquant uniquement par l'exagération des réflexes, mais il n'existe pas de rigidité nette dans les mouvements passifs.

A gauche, la malade arrive péniblement à mettre le membre inférieur à angle droit, manœuvre qu'elle effectue facilement à droite. La trépidation épileptoïde n'est pas très évidente. Aux membres inférieurs, il n'existe pas d'incoordination très nette et la faiblesse musculaire suffit à elle seule à expliquer la maladresse des mouvements. La malade sent bien partout, mais elle accuse pendant la marche des douleurs spontanées dans la plante des pieds (fourmillements). Membre supérieur : la malade affirme qu'elle est aussi adroite qu'autrefois, cependant en mettant le doigt sur le nez, il y a une certaine hésitation en arrivant au but.

Pas d'adiadococinésie. Les pupilles réagissent bien. Pas de nystagmus. On perçoit de légers signes au sommet droit.

Ponction lombaire : Tension normale. Pas de lymphocytose. Albumine, 0,25. Wassermann négatif.

18 juin : 10 piqûres de cacodylate de 0,25 à 1 gramme. La malade se trouve améliorée, surtout dans la marche. Par contre, elle se plaint de maladresse et de faiblesse de la main gauche et il y a en effet de ce côté un peu de dysmétrie. La malade sort.

26 juillet : La malade a pu travailler trois semaines, quoique péniblement. La marche est plus facile que lors du précédent séjour, l'examen montre une spasticité plus grande à gauche.

Phénomène de Babinski bilatéral. Trépidation épileptoïde ébauchée à droite et très accusée à gauche. Légère dysmétrie avec la main gauche et pas avec la droite, la malade se plaint de maladresse de la gauche.

Elle accuse surtout des douleurs très vives lombaires à peu près continues qu'elle compare aux douleurs de l'accouchement. Sang quand elle va à la selle.

Traitement : première semaine : arsylène 0,20 par jour. Deuxième semaine : arsylène 0,40 par jour. Troisième semaine : arsylène 0,60 par jour.

4 août : Mieux très sensible accusé par la malade. Elle se plaint seulement de la douleur après l'injection de deux ampoules que l'on commence aujourd'hui. Elle accuse un peu de diarrhée. On commence la deuxième série.

13 août : On vient de terminer la deuxième série (piqûres à 0,40). La malade auparavant marchait très mal, ne pouvait soulever sa jambe gauche la traînant derrière elle comme si un poids énorme y était appendu, le pied tombant et traînant sur le sol, sa jambe quand elle était assise était morte pour elle et elle devait, avant de se lever, la tâter pour se rendre compte qu'elle existait encore.

Actuellement la marche se fait sans aucune difficulté, la malade sent aussi bien d'un côté que de l'autre, la jambe gauche n'est ni plus lourde, ni moins sensible que la droite. Intégrité complète des mouvements. Elle se plaint seulement de quelques douleurs lombaires et d'endolorissement de la région dû aux injections.

20 août : La malade se trouve très améliorée et de fait lorsqu'on la voit marcher, on n'a plus l'impression d'une démarche spasmodique.

A l'examen : spasmodicité extrêmement accusée, Babinski majestueux des deux côtés; on ne trouve plus de dysmétrie et la malade soulève le membre inférieur à angle droit très facilement.

Examen gynécologique négatif, la malade se plaint de douleurs lombaires. Ni sucre, ni albumine.

7 novembre : La malade, après deux mois et demi d'absence, revient à l'hôpital. On note les signes suivants :

La démarche est un peu embarrassée, mais s'effectue cependant sans le secours d'un bâton. Réflexes rotuliens très vifs. Trépidation épileptoïde. Phénomène de Babinski très net des deux côtés. Légère dysmétrie avec la main gauche. Pas de troubles sensitifs tant subjectifs qu'objectifs, pas de nystagmus, pas d'adiadococinésie.

On décide de recommencer un traitement à l'arsylène et de nouveau, en *janvier*, la malade repart de l'hôpital améliorée, mais sa démarche, bien que moins embarrassée qu'en novembre, n'est pas redevenue absolument normale et présente une légère ébauche de spasticité.

La malade vient se faire revoir en mars et on constate peu de changement à son état si ce n'est la dysmétrie qui est assez nette à gauche, alors qu'on l'avait notée légère. Cependant elle peut toujours marcher et n'a plus de douleurs spontanées.

OBSERVATION III

(Service de M. le Docteur BÉRIEL)

Sclérose en plaques

P., Louise, tisseuse, 25 ans.

Antécédents héréditaires: Père s'est suicidé. Mère morte à 37 ans. Suites de couches ? Cystite, puis laryngite 13 mois après son accouchement. Donc, tuberculose probable.

Le père de la mère est resté paralysé de 52 à 81 ans.

Antécédents collatéraux : 7 frères et sœurs, 2 morts d'affection inconnue.

Un frère se trouve dans un état analogue à celui de la malade.

Antécédents personnels : A eu la grippe, mais point d'autres maladies.

Réglée à l'âge de 11 ans et toujours régulièrement.

Syphilis acquise ?

Syphilis héréditaire ?

Vie sédentaire; contrariétés fréquentes par cohabitation avec une femme neurasthénique.

Examen le 18 octobre 1923.

La malade se présente avec des troubles de la marche qui existeraient, au dire de sa sœur, depuis 3 ans. Depuis cette époque, grince beaucoup des dents durant la nuit.

Membres inférieurs : Troubles de la marche: démarche mal assurée; la malade festonne, perd un instant l'équilibre quand on lui dit de se retourner brusquement, les pieds sont écartés l'un de l'autre; de plus, il existe une certaine raideur du pas, qui se surajoute à son incertitude.

Pas de Romberg. Ne peut se tenir debout sur un pied, mais l'occlusion des yeux n'augmente pas ce trouble. Pas de troubles de la sensibilité subjective et objective.

Réflexes rotuliens et achilléens très nettement exagérés et polycinétiques.

On obtient constamment la trépidation épileptoïde, mais les contractions s'arrêtent rapidement (4 ou 5 contractions). Réflexe cutané plantaire peu net. Pas d'incoordination nette: le pied est posé correctement sur le genou opposé. Un peu de dysmétrie: le pied dépasse le but visé.

Membres supérieurs : Pas d'atrophie. Pas de troubles de la sensibilité. Aucune sensation anormale au bout des doigts. Les objets sont bien reconnus à la palpation. Réflexes exagérés. Dysmétrie. Adiadococinésie. Le doigt plane au-dessus de l'objet à atteindre. Tremblement intentionnel très léger.

Tronc : Réflexes abdominaux vifs. Ventre un peu dur, contracté. Intégrité des sphincters.

Colonne vertébrale : Rien à signaler.

Tête : *Tremblement* continu de la tête, rapide. Pas de nystagmus. Réflexe à la lumière normal. Pupilles égales. Pas de tremblement de la langue. Parole un peu troublée.

Pas de troubles psychiques nets. Rien au cœur, rien aux poumons. Ni sucre, ni albumine.

20 octobre : Examen du fond d'œil (Docteur Bériel). Rien d'anormal; cependant, le centre est légèrement blanc et, de plus, sur la rétine gauche, entre 9 et 12 heures, on voit un petit croissant blanc.

24 octobre : Ponction lombaire. Pression, 14; lymphocytes, 2 par bande ;albumine, 0,30; Wassermann négatif.

On institue un traitement à l'arsylène à haute dose.

A la fin de la première série (0,20 pro die); la malade accuse une légère amélioration dans la marche. De plus, le tremblement continuél de la tête semble bien diminuer d'intensité.

12 novembre 1923 : On vient de terminer la deuxième série. La malade dit que le mieux va s'accroissant de jour en jour et, de fait, lorsqu'elle marche, on n'a plus l'impression d'une démarche raide et incertaine. Suivant son expression, « elle se sent plus forte sur ses jambes ».

A la fin de la troisième série, la malade repart considérablement améliorée. Le tremblement intentionnel a diminué d'amplitude ainsi que le tremblement de la tête. La malade remarche bien et peut faire plusieurs kilomètres.

25 janvier 1924 : La malade revient et on lui fait une nouvelle série d'arsylène. Elle accuse spontanément, à la suite de ce traitement, un mieux général. Les réflexes sont toujours vifs et la trépidation épileptoïde et le Babinski existent toujours.

Elle déclare avoir sensation, qu'avant ses piqûres les sensations de fatigue et la maladresse sont très accusées et qu'après une période de fatigue due au traitement, elle se sent très bien pendant un mois ou deux. Les injections sont douloureuses tout le long de la jambe. A noter aussi l'amélioration de la parole constatée par la malade elle-même. Le tremblement de la tête existe toujours, mais beaucoup plus discret. Pas de nystagmus.

30 avril 1924 : Il est pratiqué à ce moment un traitement qui est indolore, mais ne fait pas grand effet aux dires de la malade. Ce traitement fait apparaître une éruption de taches jaunâtres sur la figure.

20 juin 1924 : Après une période de repos, on recommence, depuis quelques jours, un traitement à l'arsylène, dont les effets dans les séries antérieures avaient été bons. Le tremblement de la tête n'existe pour ainsi dire plus.

OBSERVATION IV

(Due à l'obligeance du Docteur BLOCH)

D... Marthe ,ménagère, 38 ans.

Antécédents : Parents morts d'affections pulmonaires. Un frère et une sœur bien portants.

Mariée. Un enfant bien portant. Une fausse-couche.

Se plaignait depuis deux ans d'une grande fatigabilité. Lorsqu'elle se rendait à son travail de servante à l'hôpital militaire, elle arrivait exténuée et était obligée de traîner sa jambe gauche.

A part cela, elle se portait bien et n'avait jamais été gravement malade. Ces troubles ne firent qu'augmenter progressivement.

10 février 1924 : Examen : Réflexes rotuliens vifs et exagérés, surtout à gauche. Babinski bilatéral. Trépidation épileptoïde des deux côtés, mais déclenchée plus facilement à gauche.

La démarche semble caractéristique d'une paraplégie spasmodique et la malade ne peut plus aller régulièrement à son travail et ne le fait que très péniblement. Elle accuse aussi parfois quelques vertiges. Elle hésite pour prendre des objets et les casse souvent en les heurtant avant de les saisir. Elle met difficilement le doigt sur le nez et passe fréquemment à côté. Pas de troubles nets de la sensibilité tactile. Pas de nystagmus.

20 avril 1924 : La malade revue présente les mêmes symptômes. On tente sur elle un traitement à l'arsylène, à doses croissantes de 0,20 à 0,60.

Au bout de la première semaine, il y a une amélioration notable de la marche. A la fin du traitement, cette amélioration n'a fait que se maintenir, mais la malade se plaint d'endolorissement de la région lombaire. Pendant le mois qui suit son traitement, elle se rend assez facilement à son travail et il lui semble être plus adroite de ses mains.

4 juin 1924 : La malade est de nouveau gênée dans sa marche.

OBSERVATION V

(Due à l'obligeance de M. le Docteur BÉRIEL)

Paraplégie en flexion. — Sclérose en plaques

P., Maria, sans profession, 38 ans.

Antécédents héréditaires : Parents morts d'affection cardiaque.

Antécédents collatéraux : Un frère en bonne santé; un autre mort à 6 mois de broncho-pneumonie. Mari en bonne santé.

Pas de fausses-couches. Deux enfants. Le premier bien portant; le deuxième mort à 19 mois de bronchite.

Syphilis acquise : niée par la malade.

Antécédents personnels : Rougeole dans l'enfance.

A 10 ans, on enlève les amygdales pour adénoïdisme. Mariée en 1910. La malade a eu pendant ses deux grossesses, vers le septième mois, des douleurs des reins qu'on a interprété comme des coliques néphrétiques. Ces douleurs sont survenues à nouveau en 1915. C'était des douleurs débutant dans la région rénale et s'étendant jusqu'au genou. Ces douleurs étaient très violentes et semblables aux douleurs de l'accouchement.

En 1922, fin septembre, la malade ressent des douleurs analogues. Elle croit à une nouvelle poussée de coliques néphrétiques. La sensation était celle d'une brûlure dans la région lombaire; en même temps, les membres inférieurs étaient glacés.

En 8 jours, les jambes deviennent faibles, la malade vacille en marchant et une semaine plus tard, 8 octobre, elle est confinée au lit. Il existe alors une paraplégie flasque. Puis, les troubles moteurs progressent : les épaules sont prises et 15 jours plus tard, la malade ne peut plus se servir de ses bras. Ses coudes et ses poignets étaient raides, dit-elle, et, de temps à autre, ses mains s'ouvraient involontairement par secousses. Mais, au bout d'une ou deux semaines, en une nuit, les troubles moteurs des membres supérieurs disparaissent et ils ne sont pas revenus depuis.

Tous ces incidents se sont déroulés sans aucun mouvement fébrile : 37°1-37°5. Pas de céphalée, aucun trouble de la vision.

Ponction lombaire faite le 12 décembre 1922: liquide clair, tension 18, 35 lympho par bandes, 0,18 d'albumine, Wassermann négatif.

En résumé, paraplégie flasque, s'installant en huit jours, sans fièvre, sans céphalée, sans troubles visuels, mais avec sensation de brûlure lombaire, obligeant la malade à se coucher sur le côté.

Parésie transitoire des muscles supérieurs avec mouvements involontaires des mains et tremblement intentionnel. Troubles transitoires ayant débuté une dizaine de jours après le début de la maladie et ayant disparu brusquement huit jours plus tard, en une seule nuit.

Probablement troubles des réservoirs. La malade serait restée huit jours sans uriner et un mois sans aller à la selle. Probablement diminution de la sensibilité des membres. La malade avait les jambes comme froides et engourdis.

La malade a été traitée avant la fin de l'année 1922 par des piqûres de biiodure, dont on lui a fait deux séries.

Les phénomènes qui s'étaient produits aux mains et au tronc ont été de ce fait bien améliorés.

25 septembre 1923 : Il y a 4 mois ont débuté les contractions aboutissant actuellement à une paraplégie en flexion. Les douleurs des membres inférieurs ont débuté avec les mouvements involontaires de flexion.

La flexion involontaire est devenue permanente depuis trois semaines environ.

Ponction lombaire: Tension, 30; lympo, 3 par bande; albumine, 0,22; Wassermann négatif.

12 octobre 1923 : La malade présente une large escharre et son état va s'aggravant de jour en jour.

On avait conclu à une sclérose médullaire et renoncé à tout traitement actif, la malade ayant fait depuis un an des séries de traitements mercuriels arsénobenzolés et bismuthiques, mais toujours sans résultat. Le dernier traitement (bismuth) a été particulièrement inopérant et même la malade avait accusé cette thérapeutique d'avoir provoqué la

rétraction des jambes, ce qui d'ailleurs était une interprétation exagérée.

On a commencé au début de ce mois, un peu par acquit de conscience et en désespoir de cause, des injections d'arsylène que l'on employait pour d'autres malades du service à cette époque, ceci en attendant que la malade rentre chez elle.

Elle quitte le service aujourd'hui; or, il est incontestable qu'elle a une amélioration.

Elle se déclare beaucoup mieux et même, en faisant la part de l'interprétation, cette amélioration est réelle, quoique légère.

Les jambes sont un peu moins raides, plus de crampes douloureuses et l'escarre diminue de volume. La malade a pris à ce jour 9 piqûres, les premières de 0,20; les 2 dernières de 0,40.

24 octobre 1923 : Le traitement est continué chez la malade par son médecin, qui transmet ses observations à M. le Docteur Bériel; il déclare avoir trouvé sa malade en amélioration; les membres sont à présent souples et en extension; la malade souffre moins; l'escarre est fermée.

10 décembre 1923 : On reprend un nouveau traitement à l'arsylène.

Ce traitement ne fait que maintenir les effets obtenus par le premier et ne donne pas de nouvelles améliorations.

OBSERVATION VI

(Résumée, due à l'obligeance du Docteur J. FROMENT)

Sclérose en plaques (type paraplégique). — Amélioration des troubles de la marche et disparition de l'incontinence des urines, sans autres modifications objectives, à la suite du traitement par l'arsylène.

I... A..., 58 ans. Entre le 8 novembre 1923 à l'Hôtel-Dieu pour une sclérose en plaques nettement caractérisée; elle a fait un séjour antérieur, en 1920, à l'Hôpital de la Croix-

Rousse, dans le service du Docteur Froment pour la même affection.

Les premiers signes de la sclérose en plaques ont apparu en 1913. Ils ont été caractérisés par des troubles paresthésiques (sensations de froid) localisées dans les membres inférieurs et associés à un état parétique de ces mêmes membres, parésie transitoire à début brusque, d'une durée de 2 à 3 jours. Depuis lors ces attaques de paraplégies se sont répétées à intervalles variables. Après la première attaque de paraplégie, elle en eut une deuxième, quelques jours plus tard. Puis ces troubles disparurent pour ne reparaitre qu'en 1917. De même en 1920 l'apparition brusque de cette parésie transitoire détermine une chute avec incapacité de se relever qui motive son admission à l'hôpital de la Croix-Rousse. A cette époque, il existe des signes manifestes de paraparésie spasmodique.

A son entrée à l'Hôtel-Dieu, on constate une paraplégie spasmodique incomplète avec hésitation très marquée des mouvements volontaires et marche très difficile, et troubles urinaires (les urines sont difficilement retenues).

Les signes d'irritation de la voie pyramidale sont nettement accusés : signe de Babinski bilatéral; exagération du réflexe rotulien et trépidation épileptoïde à gauche; ébauche de trépidation épileptoïde à droite; exagération des réflexes de défense pour toutes les manœuvres aux deux membres inférieurs.

Le réflexe olécranien droit est aboli.

Il n'existe ni symptômes cérébelleux, ni signe labyrinthique bien caractérisé, en particulier ni nystagmus, ni adiadococinésie, ni hypermétrie, ni tremblement.

Pas de signe d'Argyll-Robertson, ni de troubles pupillaires. Pas de troubles objectifs de la sensibilité.

La ponction lombaire pratiquée en 1920 ne décelait ni lymphocytose, ni hyperalbuminorachie; la réaction de Wassermann était négative.

On pratique deux séries de 15 injection d'arsylène (ampoules de 2 cc. dosées à 0,20 centigr.) sous-cutanées; les deux séries sont séparées par dix jours de repos.

Dès la sixième injection, la malade remarque qu'elle marche plus facilement; elle peut se mettre au lit sans aide, ce qu'elle ne pouvait faire; elle lève mieux les pieds.

Après la fin de la première série, l'amélioration se maintient, *les troubles vésicaux disparaissent*. L'amélioration s'accroît encore un peu au cours de la deuxième série d'injections. Toutefois il s'agit d'une amélioration ne portant que sur la fonction (*marche plus facile*), *sans modification objective nettement caractérisée*: état spastique, exagération des réflexes de défense subsistent, sans changement bien appréciable.

OBSERVATION VII

(Très résumée, due à l'obligeance du Docteur J. FROMENT)

Sclérose en plaques (type classique)

Atténuation de l'incontinence d'urines sans modification des troubles moteurs à la suite du traitement par l'arsylène.

B... C..., 35 ans. Entrée le 23 septembre 1923 à l'Hôtel-Dieu, salle Bondet, pour une sclérose en plaques ayant débuté il y a 11 ans, par de la faiblesse de la jambe gauche et de la maladresse du bras gauche qui se sont installés insidieusement. Puis la parésie gagne le membre inférieur droit et, depuis 10 ans, la malade paraplégique spastique complète n'a plus quitté son lit.

A son entrée à l'Hôtel-Dieu, on constate l'existence d'une paraplégie spasmodique en extension avec exagération des réflexes tendineux et surtout exagération très marquée des réflexes de défense, signe de Babinski bilatéral. Les réflexes abdominaux sont abolis. Il n'existe pas de troubles notables de la sensibilité.

Tremblement intentionnel du bras gauche. Adiadococinésie bilatérale. Parole lente et scandée. Pas de nystagmus. Signe d'Argyll-Robertson négatif.

Ponction lombaire: 6 lymphocytes par millimètre cube à la cellule de Nageotte; albumine, 0,30 centigr. 0/00; sucre normal; Wassermann négatif; Réaction de Guillain au benjoin colloïdal très nettement positive.

On pratique *deux séries de 15 injections sous-cutanées d'arsylène* (ampoules dosées à 0,20 centigr. pour 2 cc.). *La seule modification qui ait été constatée* à la suite de ce traitement est *l'amélioration des troubles sphinctériens*. La malade qui auparavant perdait constamment ses urines, ne les perd plus qu'exceptionnellement, surtout depuis la deuxième série d'injections. La contracture par contre ne s'est pas notablement modifiée.

OBSERVATION VIII

(Service de M. le Docteur BÉRIEL)

L... Jean-Marie, cultivateur, 28 ans.

Entre le 22 novembre 1923.

Antécédents : Père vivant bien portant. Mère vivante. Cinq frères et deux sœurs en bonne santé. Trois frères morts l'un de bronchite, les autres par la guerre.

Non marié. Syphilis ? Alcoolisme non exagéré. Bonne santé dans l'enfance. N'a jamais eu de convulsions. Part au régiment au moment de la guerre qu'il a faite entièrement dans l'infanterie. Malgré une bronchite d'un mois, où l'on signale une hémoptysie légère, malgré une paratyphoïde qui nécessite l'évacuation mais guérit bien, malgré deux blessures légères aux membres, le malade finit la guerre aux tranchées.

Revenu chez lui après la guerre, il maigrit notablement et tousse beaucoup. Subitement, il y a quatre ans, il présente une crise de tremblement généralisé, qui dure 24 heures, et qui est suivie d'une période de 15 jours pendant lesquels il dort presque continuellement. Ensuite son état s'améliore au point de vue nerveux, mais les lésions pulmonaires évoluent. Il a de l'amaigrissement, de l'anorexie, de la toux et expectoration bacillaire, aussi on le réforme.

Etat actuel : Remonte il y a deux ans. Insidieusement, de la rigidité musculaire est apparue, débutant au membre supérieur, gauche. Actuellement, il a l'attitude figée typique des membres supérieurs, mais surtout marquée à gauche. Il n'y a pas de tremblement. Les réflexes antibrachiaux sont normaux. Les deux membres inférieurs sont raides, surtout le gauche. La démarche soudée est caractéristique.

Aux poumons : Pas de signes de lésions actives. Obscurité respiratoire aux deux bases. Expiration un peu soufflante. Tousse peu. Ne crache pas.

4 janvier 1924 : Le malade a été traité par l'hyoscine qui donna d'excellents résultats les premiers jours, mais l'état est de nouveau stationnaire et l'aspect figé est le même qu'à l'entrée. On tente un traitement à l'arsylène.

31 janvier 1924 : Le malade a eu une série de trois semaines à doses progressives. On note une très légère amélioration dans la contracture des membres inférieurs.

15 mai 1924 : On a fait une deuxième série de piqûres de 0,20 à 0,60 intramusculaires. Le bon état général s'est maintenu, mais il ne semble pas y avoir de diminution notable de la raideur.

Résultats Thérapeutiques.

La question que posait la thèse du Docteur Culty : à savoir si nous avons dans l'arsylène un médicament spécifique contre la sclérose, ou un médicament par hasard efficace, semble donc pouvoir se résoudre en déclarant que nous possédons un médicament intéressant. Les lésions de la sclérose en plaques, une fois constituées, semblent évidemment impossibles à effacer, et la guérison absolue d'une affection pareille est une utopie. Cependant, puisque nous obtenons avec l'arsylène des améliorations notables des symptômes, même dans la maladie en pleine évolution, c'est pour nous une médication à conseiller et à essayer, plutôt que de rester dans l'expectative; étant donné que l'on peut espérer rendre moins pénibles certains symptômes gênants, voire même permettre quelque temps une vie presque normale. Dans nos observations, on est frappé par la diversité de l'action de l'arsenic, ce qui pour nous, vient de ce que cette action s'exercerait plutôt sur un agent causal que sur les contractions. Le mécanisme de ces améliorations nous semble difficile à expliquer, mais, d'une façon générale, nous avons constaté la diminution notable des contractu-

res, permettant une démarche plus facile, et la diminution des tremblements des membres supérieurs ou de la tête. Nous avons vu d'excellents effets sur l'évolution des escharres et des troubles des réservoirs, et même la disparition de petits symptômes gênants tels que diplopie et abolition des sensations gustatives. En accumulant les observations, il est probable que l'on trouverait encore d'autres améliorations intéressantes. Il ne semble pas qu'il y ait beaucoup à craindre les risques d'intoxication, ce qui peut permettre l'essai de la médication sans grand danger, dans le but de chercher si l'on en tirera quelques bons effets. Nous devons noter cependant que le Docteur BÉRIEL, dans une observation personnelle, nous a signalé un début d'intoxication caractérisée par une éruption scarlatiniforme, qui cessa avec le traitement. Les malades, d'ailleurs, semblent très contents de cette interruption dans la marche d'une affection qu'ils voient sans cesse s'aggraver. Un des ennuis de la médication est le fait que les injections sont habituellement assez douloureuses, mais dans le cas où les injections intramusculaires ne pourraient être supportées, on pourrait songer à utiliser la voie intraveineuse qui a donné un bon résultat au Docteur DEVIC.

Mais si la médication n'est que palliative dans la maladie en pleine évolution, que serait-elle si elle était appliquée tout au début de l'affection ? Peut-être arriverions-nous à fixer le virus et à l'empêcher de produire des altérations indélébiles du névraxe. On se trouve souvent en face d'affections parétiques

des membres inférieurs avec signes organiques d'irritation médullaire. On peut penser à syphilis, compression, ou sclérose en plaques. En l'absence de douleurs orientant vers les compressions, ou de signes cérébelleux nets orientant vers la sclérose en plaques, et en présence d'une réaction de Wassermann négative, on doit faire le benjoin colloïdal, ce qui peut orienter vers le diagnostic. Pour nous, ce serait, dans ces cas, que l'on aurait peut-être le plus de bénéfice à tenter un traitement, plutôt que d'attendre toute la série des signes cérébelleux, signature évidente d'une dissémination considérable des plaques de sclérose dans tout le névraxe.

Il nous a semblé d'ailleurs d'une façon générale, et le fait est intéressant à noter, que les résultats les meilleurs et les plus appréciés des malades se rencontraient dans les cas où l'affection est prise assez au début. Nous n'avons publié ici que les observations les plus positives montrant bien ce qu'on pouvait tenter d'obtenir par la médication et nous devons déclarer avoir vu, ou connaître, des cas dans lesquels l'amélioration était moins nette. Les résultats sont divers comme la symptomatologie de l'affection elle-même. Ainsi nous nous rappelons un malade dont la maladie était très avancée dans son évolution et qui en présentait tous les signes caractéristiques : parole scandée, impossibilité de se tenir debout, tremblement intentionnel très marqué. Il avait reçu divers traitements et entre autres un traitement à l'arsénobenzol qui était resté sans effets. On lui fit du 5 au 20 juin plusieurs séries d'arsylène et il ne nous signala aucune

amélioration. Donc, à côté des cas heureux, on doit signaler quelques cas d'insuccès, ce qui n'enlève rien, à notre sens, de la valeur de la médication, puisque ces cas relèvent surtout de malades à lésions médullaires trop avancées et par cela même ineffaçables. C'est pour nous une raison de plus de ne pas laisser évoluer la maladie comme incurable, lorsqu'on a l'occasion de se trouver devant les formes frustes. On a évidemment beaucoup plus de chances de guérisons en soignant un chancre syphilitique par le néosalvarsan, qu'en l'appliquant à un tabétique ou à un paralytique général, mais ce n'est pas une raison pour ne pas au moins essayer de les traiter. Dans les cas très évolués, l'arsylène sera donc indiqué pour tenter d'obtenir des améliorations de certains symptômes gênants, et l'avenir nous dira l'intérêt du traitement précoce, en comparant l'évolution ultérieure des malades soignés au début par rapport à l'évolution habituelle et malheureusement si terrible de la sclérose en plaques non traitée.

Conclusions.

I. — L'allylarsinate monosodique ou arsylène, mérite de prendre place dans la série des médicaments arsenicaux organiques, car il semble réunir la tolérance des alcoylarsinates (cacodylate de soude et ar-rhéna) tout en étant plus efficace qu'eux, à l'énergique action thérapeutique de l'acide arsénieux, tout en étant moins toxique que celui-ci.

II. — D'après les expériences de laboratoire : a) il n'influence pas la résistance globulaire; b) il est 3 fois moins toxique à doses égales d'arsenic, que l'acide arsénieux chez le lapin, tandis que, par rapport au poids brut des composés, il est de 7 fois $1/2$ chez le lapin, à 30 fois moins toxique chez le rat et la souris; c) dans la trypanosomiase expérimentale du lapin, il donne la guérison complète sans accoutumance ni intoxication.

III. — En thérapeutique humaine, on a constaté d'heureux effets dans les anémies, la tuberculose, le psoriasis. Nous avons cherché à nous rendre compte de la valeur du traitement dans la sclérose en plaques, estimant que probablement cette action est due

au rôle parasiticide de l'arsenic. Nous n'avons pas obtenu de guérisons, mais des améliorations intéressantes, car presque toutes les séries d'injections ont été efficaces et ont fait obtenir la régression nette de quelques symptômes pénibles pour le malade.

En général, les contractures diminuent; la marche et la vie normale redeviennent possibles pendant quelques mois pour des malades que l'on trouvait confinés au lit; la spasmodicité de la marche et les tremblements s'atténuent ; les troubles des réservoirs peuvent s'amender considérablement, et même une malade qui présentait de la diplopie et de l'abolition des sensations gustatives a vu en une semaine disparaître ces troubles gênants.

IV. — Dans la sclérose en plaques ce sont les hautes doses en injections intramusculaires de 0,20 à 0,60 *pro die* qui sont employées et nous n'avons pas constaté d'autres signes d'intoxication qu'une seule éruption scarlatiniforme qui a disparu avec la cessation du traitement.

V. — Les malades semblent bénéficier moralement et physiquement du traitement, et être contents des améliorations ressenties entre les séries médicamenteuses, mais la plupart se plaignent que les injections soient assez douloureuses. A une malade qui le supportait difficilement, le traitement a été effectué par la voie intraveineuse et aux mêmes doses. Dans ce cas il fut absolument indolore et l'application n'en a pas été plus dangereuse.

VI. — Plusieurs séries aux mêmes doses, faites à des malades présentant le syndrome parkinsonien post-encéphalitique ne nous ont pas fait constater de diminution notable de l'état figé, ni de changement dans la marche habituelle de la maladie.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
Jean LÉPINE

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 12 Juin 1924
LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
CAVALIER.

Bibliographie.

- ACHARD. — *Clinique médicale de l'Hôpital Beaujon*. Paris, Masson.
- La sclérose en plaques. *Journal des Praticiens*, 6 mai 1922.
- *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 22 mai 1923.
- ACHARD et THIERS. — Sur les réactions du liquide céphalo-rachidien dans la sclérose en plaques. *Compte Rendu de la Société de Biologie*, 4 novembre 1922, p. 1006.
- L'examen du liquide céphalo-rachidien et le diagnostic de la sclérose en plaques. *La Médecine*, fév. 1923, p. 330.
- ADAMS. — The cerebrospinal fluid in disseminated sclerosis. *The Lancet*, 26 février 1921.
- AYER et FOSTER. — Studies of the cerebrospinal fluid and blood in multiple sclerosis. *Archives of Neurology and Psychiatry*, juillet 1922.
- BING et SCHULZ. — *Arch. Experim. Pathol. et Pharmacologie*. Vol. XI, p. 200 ; vol. XIII, p. 256.
- BONNET et MORÉNAS. — Les hautes doses de cacodylate de soude dans quelques dermatoses. *Lyon Médical*, 1920.
- CHEINESSE. — La valeur du cacodylate de soude à haute dose dans le traitement des contractures. *Presse Médicale*, Paris, 1921. 30 juillet.
- COUS. — Cacodylothérapie à hautes doses. *Thèse de Lyon*, 1921.

- CRAMPON et CLENET. — Le cacodylate de soude à hautes doses dans les raideurs musculaires consécutives à l'encéphalite épidémique. *Bulletin de la Société de Médecine du Nord*, 1920, 5 juin.
- CULTY. — Quelques études cliniques sur la médication arsenicale organique. *Thèse de Lyon*, 1923.
- DÉJERINE. — *Maladies de la moelle*, Paris, Masson.
- DUFOUR. — *Bulletin de la Société de Médecine des Hôpitaux*, 5 mai 1916, p. 715.
- ESKUCHEN. — Zur Liquordiagnose der Multiplen Sklerose. *Deut. Med. Woch.*, 1922, n° 51.
- FÉLIX. — Quelques cas de maladies de Parkinson traitées par les injections de cacodylate de soude à hautes doses. *Toulouse Medical*, 1921, 1^{er} janvier.
- GARRIGUES. — Contribution au diagnostic de la sclérose en plaques. *Thèse de Lyon*, 1923.
- GUILLAIN. — Discussion sur la réaction du benjoin colloïdal dans la sclérose en plaques. *Revue Neurologique*, 1922, p. 954. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 22 mai 1923.
- GUILLAIN, GUY LAROCHE et LÉCHELLE. — La réaction du benjoin colloïdal et les réactions colloïdales du liquide céphalo-rachidien. Paris, Masson, 1922.
- GUILLAIN, JAQUET et LÉCHELLE. — Considérations cliniques et expérimentales sur un cas de sclérose en plaques. *Bulletin de la Société méd. des Hôp. de Paris*, 12 nov. 1922.
- GUILLAIN et MARQUÉZY. — Etude sur le liquide céphalo-rachidien dans la sclérose en plaques. *Presse Médicale*, 17 mai 1924.
- KATZENELBOGEN. — Recherches expérimentales sur l'action de l'Arsylène. *Arch. internationales de Pharmacodynamie et de thérapeutique*, 1922.
- KUHN et STEINER. — *Medizin Klinick*, 1917.
- KUSSNER et BROSIN. — *Arch. of Psych. v. Nervenkr.* 1866.
- LHERMITTE et QUESNEL. — Effets des arsenicaux sur les contractures organiques et la maladie de Parkinson. *Société de Neurologie. Presse Médicale*, 19 novembre 1919.

- MARÉCHAL. — De l'emploi des méthylarsinates de soude à hautes doses en médecine. *Revue de Médecine*, Paris, 1921.
- Maladie de Parkinson et cacodylate de soude. *Gazette des Hôpitaux*, Paris, janv. 1920.
- Cacodylate à haute dose. *Thèse de Paris*, 1919-1919.
- MARINESCO. — *Société de Neurologie*, juin 1919.
- PETTIT. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 4 avril 1922, p. 383.
- POUCHET. — Etude pharmacologique de l'Arsylène. *Bulletin médical*, 8 avril 1924.
- RITZ. — Les alcoylarsinates dans la trypanosomiase expérimentale. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de thérapeutique*, 1922.
- ROCH et KATZENELBOGEN. — Etude clinique sur un nouveau composé arsenical organique : l'arsylène. *Revue méd. de la Suisse Romande*, 1922.
- SICARD. — Traitement des contractures et des états spasmodiques par les Novarsenicaux. *Presse Médicale*, Paris, nov. 1919.
- SICARD, PARAF et LERMOYEZ. — Sclérose en plaques et recherches expérimentales. *Soc. de Neurologie*, juillet 1922. *Revue Neurologique*, 1922, p. 954.
- SIEMERLING. — *Berliner Klin. Wochensch.* 1918.
- STEINER. — *Thérapeut. Hallsmonatz*, 1^{er} février 1920.
- SOUQUES, MOUQUIN et WALTER. — La réaction du benjoin colloïdal dans la sclérose en plaques. *C. R. de la Société de Biologie*, 28 avril 1923.
- TARGOWLA et MUTERMILCH. — Sur le syndrome humoral de la sclérose en plaques. *C. R. de la Société de Biologie*, 28 octobre 1922, p. 874.
-

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	7
Chapitre premier. — Etude théorique du médicament employé	11
<i>a)</i> Etude physico-chimique.....	11
<i>b)</i> Etude physiologique et pharmacodynamique.....	16
Chapitre II. — De l'étiologie de la sclérose en plaques et des modifications du liquide céphalo-rachidien dans cette affection.....	21
Chapitre III. — L'arsylène en thérapeutique.....	31
<i>a)</i> — En général.....	31
<i>b)</i> — Dans la sclérose en plaques	33
Observations	35
Résultats thérapeutiques	53
Conclusions.....	57
Bibliographie.....	60
